



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Numéro de publication:

0 199 636
A1

12

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

Numéro de dépôt: 86400785.1

Date de dépôt: 11.04.86

Int. Cl.⁴: C07C 63/36, C07C 65/24,
C07C 65/26, C07C 69/76,
C07C 153/11, C07F 7/18,
C07C 43/23, C07C 103/76,
C07D 295/18

30 Priorité: 11.04.85 LU 85849

43 Date de publication de la demande:
29.10.86 Bulletin 86/44

84 Etats contractants désignés:
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

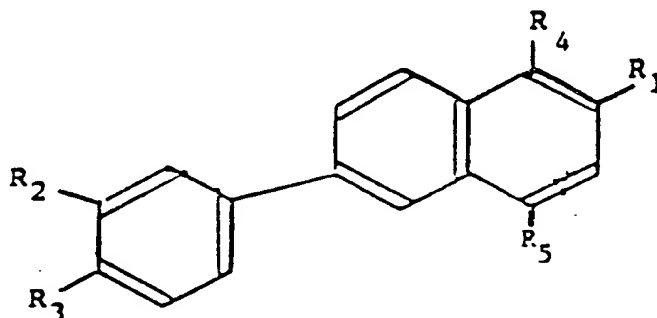
71 Demandeur: CENTRE INTERNATIONAL DE
RECHERCHES DERMATOLOGIQUES C.I.R.D.
Groupement d'Intérêt Economique dit
Sophia Antipolis
F-06560 Valbonne(FR)

72 Inventeur: Shroot, Braham
Villa 35 - Hameaux de Val-Bosquet
Chemin de Val-Bosquet F-06600 Antibes(FR)
Inventeur: Eustache, Jacques
42, avenue Alphonse Daudet
F-06130 Grasse(FR)
Inventeur: Bernardon, Jean-Michel
89, Route de Nice Le Rouret
F-06650 Nice(FR)

74 Mandataire: Nony, Michel et al
Cabinet NONY & CIE 29, rue Cambacérès
F-75008 Paris(FR)

54 Dérivés benzonaphtaléniques, leur procédé de préparation et leur application dans les domaines pharmaceutique et cosmétique.

57 Composés benzonaphtaléniques répondant à la formule suivante :



(I)

Rank Xerox

EP 0 199 636 A1

RS 2000

BR 16656

C07C 63/36



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Numéro de publication:

0 199 636
A1

7/124 JA 10B

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑳ Numéro de dépôt: 86400785.1

⑮ Int. Cl. 4: C07C 63/36, C07C 65/24,
C07C 65/26, C07C 69/76,
C07C 153/11, C07F 7/18,
C07C 43/23, C07C 103/76,
C07D 295/18

㉑ Date de dépôt: 11.04.86

No	références, formules, pages à photocopier, etc	No	classement
3	p. 0, 4, 12, 15-18 - col. 5-6, 13-21	1	C07C 63/36
4	p. 0, 11 col. 14-15	2	C07C 65/24
5	fol. 3-12, 30-38	3	inf. C07C 65/26
6	col 3-6, 14, 24, 30-38	4	inf. C07C 29/42
7	col 3-6, 38	5	inf 124 B 69/76 A 2 A
8	consider	6	inf 124 31 B 1
9	pp. 0, 6, 15-21	7	inf C07D 295/18 B 1 D
		8	inf 124 JA 10B
		9	A61K 7/48 C 4 F

Berlin

C07C 63/36

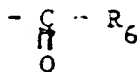
C07C 69/76

RS 72040

dans laquelle :

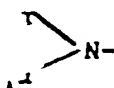
-R₁ représente:

(i)



ou (ii) -CH₂OH

R₆ représente un radical



ou un radical -OR, R, représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical monohydroxyalkyle, ou un radical polyhydroxyalkyle, r' et r'' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé ou de sucre aminé ou encore pris ensemble forment un hétérocycle,

-R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, ramifié ou non, ayant de 1 à 15 atomes de carbone, un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical cycloaliphatique,

-R₃ représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle, ramifié ou non, ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical alkoxy ayant de 1 à 10 atomes de carbone, un radical cycloaliphatique substitué ou non, un radical thio-cycloaliphatique ou un radical de formule -O-Si-(CH₃)₂-R₄, R₄ représentant R₅ représentant un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié,

-R₄ et R₅, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical hydroxyle ou un radical acyloxy inférieur, les sels desdits dérivés benzonaphtaléniques de formule (I).

Ces composés trouvent une application en cosmétique et dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques rhumatismales, respiratoires ainsi qu'ophtalmologiques.

Dérivés benzonaphtaléniques, leur procédé de préparation et leur application dans les domaines pharmaceutique et cosmétique".

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés benzonaphtaléniques, leur procédé de préparation et leur utilisation dans les domaines thérapeutique et cosmétique.

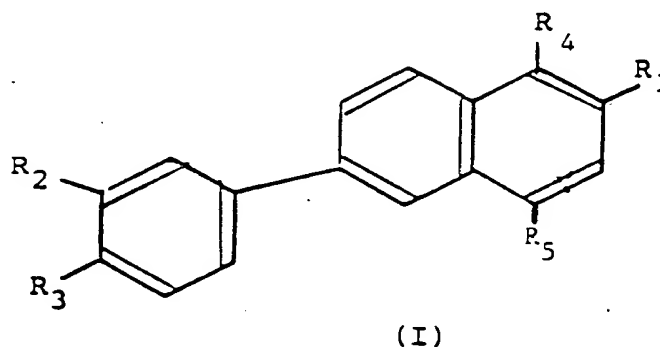
Ces nouveaux dérivés benzonaphtaléniques trouvent une application dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation (différenciation-prolifération) et d'affections dermatologiques, ou autres, à composantes inflammatoires et/ou immunoallergiques et dans le traitement des maladies de dégénérescence du tissu conjonctif ainsi qu'une activité anti-tumorale. En outre, ces dérivés peuvent être utilisés dans le traitement de l'atopie qu'elle soit cutanée ou respiratoire.

Ils trouvent également une application dans le domaine ophtalmologique notamment pour le traitement des cornéopathies.

Divers composés ont été déjà proposés pour ce type de traitement, notamment les composés connus sous les dénominations de "rétinoïdes" dont les représentants les plus connus sont les acides trans et cis-rétinoïques (trétinoïne et isotrétinoïne) et l'étrétinate.

Par rapport aux composés connus, les dérivés benzonaphtaléniques selon l'invention possèdent une activité renforcée et une meilleure stabilité à la lumière et à l'oxygène de l'air.

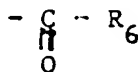
Les dérivés benzonaphtaléniques selon l'invention peuvent être représentés par la formule générale suivante:



dans laquelle :

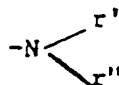
-R₁ représente:

(i)



ou (ii) -CH₂OH

R₆ représente un radical



ou un radical -OR, R, représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical monohydroxyalkyle, ou un radical polyhydroxyalkyle, r' et r'' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé ou de sucre aminé ou encore pris ensemble forment un hétérocycle.

-R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, ramifié ou non, ayant de 1 à 15 atomes de carbone, un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical cycloaliphatique,

- R₃ représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle, ramifié ou non, ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical alkoxy ayant de 1 à 10 atomes de carbone, un radical cycloaliphatique substitué ou non, un radical thiocycloaliphatique ou un radical de formule -O-Si(CH₃)₂-R₃R, représentant R₃ représentant un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié, -R₄ et R₅, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical hydroxyle ou un radical acyloxy inférieur, les sels desdits dérivés benzonaphtaléniques de formule - (I).

Par radical alkyle inférieur, on doit entendre les radicaux ayant de 1 à 6 atomes de carbone, notamment les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle et tertiobutyle.

Par radical alkoxy, on doit entendre notamment les radicaux méthoxy, éthoxy, isopropoxy, hexyloxy et décyloxy.

Par radical acyloxy inférieur on doit entendre les radicaux ayant de 1 à 4 atomes de carbone notamment les radicaux acétyloxy et propionyloxy.

Par radical monohydroxyalkyle, on doit entendre un radical ayant 2 ou 3 atomes de carbone, notamment un radical hydroxy-2-éthyle et hydroxy-2-propyle.

Parmi les restes de sucres aminés on peut citer ceux dérivant de glucosamine, de galactosamine et de mannosamine.

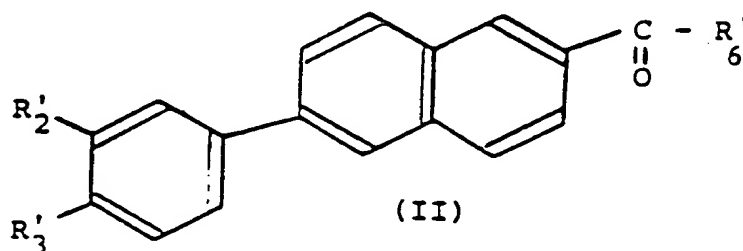
Par radical polyhydroxyalkyle, on doit entendre un radical comportant de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles tels que les radicaux dihydroxy-2,3-propyle, dihydroxy-1,3-propyle, ou le reste du pentaérythritol.

Par radical cycloaliphatique, on doit entendre un radical mono ou polycyclique tel que par exemple le radical méthyl-1-cyclohexyle ou le radical 1-adamantyle.

Comme radical thiocycloaliphatique préféré, on peut notamment citer le radical 1-adamantyl-thio.

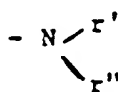
Lorsque les radicaux r' et r'' pris ensemble forment un hétérocycle, celui-ci est de préférence un radical pipéridino, pipérazino, morpholino ou pyrrolidino.

Les composés préférés de formule (I) sont plus particulièrement ceux correspondant à la formule suivante :



dans laquelle :

R'6 représente un radical



ou un radical -OR',

r' et r'' identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène un radical alkyle inférieur, ou pris ensemble forment un radical morpholino,

R', représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

R', représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical alkoxy, ou un radical 1-adamantyle,

et R', représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle, un radical alkoxy, ou un radical 1-adamantylthio.

Parmi les composés selon l'invention, on peut notamment citer :

-l'acide 6-(3-méthylphényl)-2-naphtoïque et son ester méthylique,

-l'acide 6-(4-tertiobutyl phényl)-2-naphtoïque et son ester méthylique,

-l'acide 6-(3-tertiobutyl phényl)-2-naphtoïque et son ester méthylique,

-l'acide 6-(3,4-diméthoxy phényl)-2-naphtoïque et son ester méthylique,

-l'acide 6-[p-(1-adamantylthio)phényl] -2-naphtoïque et son ester méthylique,

-l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl] -2-naphtoïque et son ester méthylique.

-L'Ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-tert-butyldiméthylsilyloxyphényl] -2-naphtoïque,

-L'Ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl] -2-naphtoïque,

-L'Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl]-2-naphtoïque,

-L'Ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-décyloxyphényl] -2-naphtoïque,

- L'Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-décyloxyphényl]-2-

naphtoïque,

-L'Ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hexyloxyphényl] -2-naphtoïque,

- L'Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hexyloxyphényl] -2-naphtoïque,

-L'Ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl] 4-acétoxy-1-méthyl-2-naphtoïque,

-L'Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl] -4-hydroxy-1-méthyl-2-naphtoïque,

-L'Ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl] -4-hydroxy-1-méthyl-2-naphtoïque,

-L'Ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl] -1-méthyl-2-naphtoïque,

-L'Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl] -1-méthyl-2-naphtoïque,

-le 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtalène méthanol,

-L'Ethylamide de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtoïque,

-Le Morpholide de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl] -2-naphtoïque,

- L'Ester méthylique de l'acide 6-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl) -2-naphtoïque,

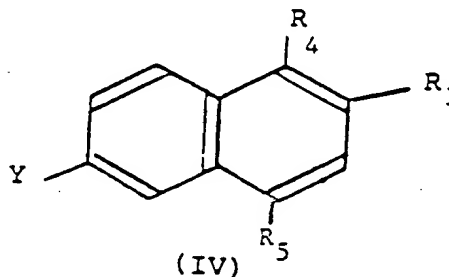
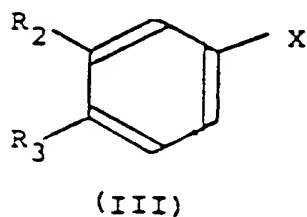
-L'Acide 6-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-naphtoïque,

-L'Ester méthylique de l'acide 6-[3-(1,1-diméthyl-décy)-4-méthoxyphényl]-2-naphtoïque, et

-L'Acide 6-[3-(1,1-diméthyl-décy)-4-méthoxyphényl] -2-naphtoïque.

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des composés de formule (I).

Selon ce procédé les composés de formule (I) sont obtenus par une réaction de couplage entre un composé halogéné de formule (III) et un dérivé halogéné du naphtalène de formule (IV):



dans lesquelles : les radicaux R_1 à R_5 ont les mêmes significations que celles données ci-dessus pour la formule (I) et

X et Y représentent Cl, Br, F ou I.

Selon ce procédé de couplage, le composé halogéné de formule (III) est transformé en son magnésien, son lithien ou son zincique selon les méthodes connues dans la littérature et est couplé avec le dérivé halogéné du naphthalène de formule (IV) en utilisant, comme catalyseur de réaction, un métal de transition ou l'un de ses complexes.

Comme catalyseur, on peut en particulier mentionner ceux dérivés du nickel ou du palladium et en particulier les composés de Ni_{II} ($NiCl_2$) avec diverses phosphines.

La réaction de couplage est généralement effectuée à une température comprise entre -20 et $+30^\circ C$ dans un solvant anhydre tel que par exemple le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane.

Le produit obtenu peut être purifié par recristallisation ou par chromatographie sur colonne de silice.

Il va de soi que le choix du dérivé halogéné du naphthalène de formule (IV), pour la réaction de couplage avec le composé halogéné de formule (III), doit être tel qu'il puisse conduire par réaction ultérieure aux différentes significations du radical R_1 .

Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels, il peut s'agir soit de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux ou d'une amine organique lorsqu'ils comportent au moins une fonction acide libre.

La présente invention a également pour objet à titre de médicament les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus.

Ces composés présentent une excellente activité dans le test d'inhibition de l'ornithine décarboxylase après induction par "tape stripping" chez le rat nu. Ce test est admis comme mesure de l'action des rétinoïdes sur les phénomènes de prolifération cellulaire.

A titre d'indication on peut signaler, que dans ce test, l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtoïque présente une dose efficace 50 comprise entre 5 et 25 nmoles appliquée par cm^2 .

Les composés selon l'invention présentent également une activité renforcée dans le test de différenciation des cellules de tératocarcinome embryonnaire de souris F9 (Cancer Research 43, page 5268, 1983).

A titre d'illustration, l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtoïque, à la concentration 0,01 micromolaire, induit la différenciation de cellules de carcinome F9 en cellules d'endoderme.

L'acide 6-(3-tertiobutylphényl)-2-naphtoïque agit de même à la concentration 1 micromolaire.

Par ailleurs, le test d'irritation effectué chez le lapin a montré que les composés de formule I étaient moins irritants que les rétinoïdes connus de structure analogue. Leur toxicité aigue est par ailleurs moins forte.

Ces composés conviennent particulièrement bien pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation (différenciation, prolifération) ainsi que les affections dermatologiques, ou autres, à composante inflammatoire et/ou immunoallergique notamment :

-les acnés vulgaires, comédoniennes ou polymorphes, les acnés séniles, solaires, et les acnés médicamenteuses ou professionnelles

-les formes étendues et/ou sévères de psoriasis, et les autres troubles de la kératinisation, et notamment les ichtyoses et états ichtyosiformes

-la maladie de Darier

-les kératodermies palmo-plantaires

-les leucoplasies et états leucoplasiformes, le lichen plan

-toutes proliférations dermatologiques bénignes ou malignes, sévères ou étendues.

Ils sont également actifs pour certaines affections rhumatismales notamment le rhumatisme psoriasique, pour les atopies cutanées ou respiratoires ainsi que pour certains problèmes ophtalmologiques relatifs aux cornéopathies.

La présente invention a donc également pour objet des compositions médicamenteuses contenant au moins un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus et/ou un de ses sels.

La présente invention a donc aussi pour objet une nouvelle composition médicamenteuse, destinée notamment au traitement des affections susmentionnées, caractérisée par le fait qu'elle comporte, dans un support pharmaceutique acceptable, au moins un composé de formule (I) et/ou un de ses sels.

Comme ceci a été précédemment indiqué, les dérivés benzonaphtaléniques selon l'invention présentent, par rapport aux rétinoïdes classiques, une meilleure stabilité à lumière et à l'oxygène, ceci étant essentiellement dû au fait qu'ils ne possèdent pas de double liaison facilement isomérisable.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 2 µg/kg à 2 mg/kg de poids corporel.

Comme support des compositions, on peut utiliser tout support conventionnel, le composé actif se trouvant soit à l'état dissous soit à l'état dispersé dans le véhicule.

L'administration peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire. Par voie entérale, les médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou suspensions pour perfusion ou pour injection.

Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base des composés selon l'invention se présentent sous forme d'onguents, de teintures, de crèmes, de pommades, de poudres, de timbres, de tampons imbibés, de solutions, de lotions, de gels, de sprays ou encore de suspensions.

Ces compositions par voie topique peuvent se présenter soit sous forme anhydre, soit sous forme aqueuse selon l'indication clinique. Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

Les compositions par voie topique ou oculaire contiennent de préférence entre 0,0005 et 5 % en poids de composé actif.

Les composés de formule (I), selon l'invention, trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour l'acné,

pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les effets néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches.

La présente invention vise donc également une composition cosmétique contenant, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) et/ou un de ses sels, cette composition se présentant notamment sous forme de lotion, gel, savon ou shampooing.

La concentration en composé(s) de formule (I), dans les compositions cosmétiques est comprise entre 0,0005 et 2% en poids et de préférence entre 0,01 et 1% en poids.

Les compositions médicamenteuses et cosmétiques selon l'invention peuvent contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs et notamment : des agents hydratants comme la thiamorpholinone et ses dérivés ou l'urée; des agents antiséborrhéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine et leurs dérivés, la tioxolone; des antibiotiques comme l'érythromycine, la néomycine ou les tétracyclines; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le "Minoxidil" (2,4-diamino-6-pipéridinopyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide et le Phénytoïn; des agents anti-inflammatoires stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment, le β-carotène; des agents anti-psoriasiques tels que l'anthraline et ses dérivés et les acides eicosatétraynoïque-5,8,11,14 et triynoïque-5,8,11.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des anti-oxydants tels que l'α-tocophérol, le butylhydroxy-anisole ou le butylhydroxy toluène.

On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples de préparation des composés actifs de formule (I) selon l'invention ainsi que des exemples de compositions les contenant.

EXEMPLE 1

ESTER METHYLIQUE DE L'ACIDE 6-(3-METHYLPHENYL)-2-NAPHTHOIQUE composé de formule (II) dans laquelle : R₁ = H et R₂ = -CH₃ et R₃ = -OCH₃,

342mg (2mmol) de 3-bromotoluène dans 4ml de THF sont convertis en magnésien correspondant puis traités par un équivalent de chlorure de zinc pour donner le zincique correspondant. On ajoute successivement 310mg (1.17mmol) de 6-bromo-2-naphtoate de méthyle, puis 10mg (0.02mmol) de catalyseur $\text{NiCl}_2 \cdot 1,2$ - (diphénylphosphino)éthane (DPPE). On agite à température ambiante pendant 30mn. On enlève les sels minéraux par passage à travers une colonne de silice (2 x 3cm), puis on évapore à sec. Le résidu est chromatographié (HPLC colonne Zorbax sil), en utilisant comme éluant un mélange de cyclohexane (75%) et d'éther (25%). On recueille ainsi le produit qui a un $\text{RF} = 0.45$ (plaque de silice, éluant: hexane 50%, dichlorométhane 50%). Le produit cristallise par évaporation des solvants de chromatographie. Le rendement (Rdt) est de 84%. Point de fusion = 107°C .

EXEMPLE 2

ESTER METHYLIQUE DE L'ACIDE 6-(4-t-BUTYL PHENYL)-2-NAPHTHOIQUE composé de formule (II) dans laquelle: $\text{R}'_2 = \text{H}$, $\text{R}'_3 = -\text{C}(\text{CH}_3)_3$ et $\text{R}'_4 = -\text{OCH}_3$,

De manière analogue à l'exemple 1, en partant de 639 mg (3,0 mmol) de 4-bromo t-butyl benzène et 465mg (1,75 mmol) de 6-bromo-2-naphtoate de méthyle, on obtient 0,30 g du produit attendu (Rdt : 54%). Point de fusion = 154°C .

EXEMPLE 3

ESTER METHYLIQUE DE L'ACIDE 6-(3-t-BUTYL PHENYL)-2-NAPHTHOIQUE composé de formule (II) dans laquelle: $\text{R}'_2 = \text{H}$, $\text{R}'_3 = -\text{C}(\text{CH}_3)_3$ et $\text{R}'_4 = -\text{OCH}_3$,

On ajoute 3,50g (16,4mmole) de 3-tert-butyl-bromobenzène à une suspension de magnésium (0,44g, 18m Atg dans 20ml de tétrahydrofurane sec. La réaction est initiée par addition d'un cristal d'iode puis poursuivie à 50°C pendant 30mn.

On ajoute ensuite 2,46g (18mmole) de chlorure de zinc anhydre dissous dans 20ml de tétrahydrofurane sec. Après 15mn, le mélange réactionnel est refroidi à 0°C et on ajoute 3,63g (13,7mmole) de 6-bromo-2-naphtoate de méthyle et 86mg (0,26mmole) du complexe $\text{NiCl}_2/\text{DPPE}$.

Après agitation pendant 1h à température ambiante, on ajoute de l'eau (100ml), et extrait à l'éther. Après lavage de la phase organique avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, et à l'eau, puis séchage (sulfate de sodium) et évaporation des solvants, le résidu obtenu est recristallisé dans l'heptane. On obtient ainsi 3,12g d'ester méthylique de l'acide 6-(3-tert-butylphényl)-2-naphtoïque qui fond à 138°C .

EXEMPLE 4

ACIDE 6-(3-T-BUTYL PHENYL)-2 NAPHTHOIQUE composé de formule (II) dans laquelle: $\text{R}'_2 = \text{H}$, $\text{R}'_3 = -\text{C}(\text{CH}_3)_3$ et $\text{R}'_4 = -\text{OH}$

1,0g (3,14mmole) d'ester méthylique de l'acide 6-(3-tert-butyl-phényl)-2 naphtoïque obtenu à l'exemple 3 sont ajoutés à un mélange d'éthanol 95% (40ml) et de soude (4ml, 5N).

On chauffe à 60°C pendant 2h, puis ajoute 50ml d'eau, acidifie à pH1 avec de l'acide chlorhydrique 2N. On extrait à l'éther et la phase organique est ensuite lavée à l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage (sulfate de sodium) et évaporation du solvant, on obtient l'acide 6-(tert-butylphényl)-2-naphtoïque (900mg) qui se sublime à 190°C .

EXEMPLE 5

ESTER METHYLIQUE DE L'ACIDE 6-[p-(1-ADAMANTYLTHIO)PHENYL]-2-NAPHTHOIQUE composé de formule (II) dans laquelle: $\text{R}'_2 = \text{H}$, $\text{R}'_3 = 1$ -adamantylthio et $\text{R}'_4 = -\text{OCH}_3$,

a) (1-Adamantylthio)-p-bromobenzène

3,78 g (20mmol) de p-bromothiophénol, 3,04 g (20 mmol) de 1-adamantanol et 10 ml d'acide trifluoroacétique sont agités à température ambiante pendant huit heures. On verse ensuite dans l'eau, ajoute du bicarbonate de sodium jusqu'à neutralité, extrait au chlorure de méthylène, sèche la phase organique et évapore. Après recristallisation dans l'isooctane on obtient 5,9 g du produit attendu (Rdt: 92%). Point de fusion: 121 - 122°C .

b) Ester méthylque de l'acide 6-[p-(1-adamantylthio) phényl] -2-naphtoïque

0,64 g (26,5 mAtg) de magnésium mis en suspension dans 10ml de tétrahydrofurane (T.H.F) sont traités goutte à goutte par 5,7 g - (17,6mmol) de (1-adamantylthio)-p-bromobenzène. Après chauffage à reflux pendant 2 heures et refroidissement à 20°C on ajoute 2,4g (17,6mmol) de ZnCl₂ anhydre et agite pendant une heure à 20°C. On ajoute 2,8g (10,4 mmol) de 6-bromo-2-naphtoate de méthyle puis 92mg de complexe NiCl₂/1,2-(diphénylphosphino)éthane (DPPE).

On agite à température ambiante pendant deux heures, verse dans l'eau et extrait au chlorure de méthylène, lave au bicarbonate de sodium, sèche puis évapore. Le résidu est recristallisé dans un mélange d'oxyde de diisopropyle et d'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 3,7 g du produit attendu - (Rdt: 84%). Point de fusion : 189-190°C

EXEMPLE 6

ACIDE 6-[p-(1-ADAMANTYLTHIO)PHENYL]-2-NAPHTOIQUE composé de formule (II) dans laquelle : R'₂ = H , R'₄ = -OH et R'₃ = 1-adamantylthio

3g (7mmol) de l'ester obtenu à l'exemple 5 (b) sont traités par une solution de soude dans le méthanol (150 ml, 2N). On chauffe à reflux pendant 12 h, évapore, reprend par l'eau et acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré. On filtre le solide obtenu et sèche sous vide sur anhydride phosphorique. On triture le solide blanc, dans du méthanol au reflux, refroidit et filtre. On obtient ainsi 2,5 g - (Rdt: 86 %) du produit attendu. Point de fusion : 334-336°C

EXEMPLE 7

ESTER METHYLIQUE DE L'ACIDE 6-(3-4-DIMETHOXYPHENYL)-2-NAPHTOIQUE composé de formule (II) dans laquelle : R'₂ = R'₃ = R'₄ = -OCH₃

0,93g (38,3 mAtg) de magnésium dans 20 ml de THF sont traités goutte à goutte par 5,5 g (25,5 mmol) de 4-bromovératrole. L'addition étant terminée, on chauffe à reflux pendant deux heures. On refroidit et ajoute 3,48 g (25,5 mmol) de ZnCl₂ anhydre et agite une heure à température ambiante. On ajoute ensuite 3,98 g (15 mmol) de 6-bromo-2-naphtoate de méthyle puis 130 mg de complexe NiCl₂/DPPE et agite deux heures à

température ambiante. On verse dans l'eau, extrait au dichlorométhane, sèche la phase organique et évapore. Le résidu est recristallisé dans un mélange d'éther isopropylique et d'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 3,4 g du produit attendu - (Rdt:70%). Point de fusion : 147-148°C.

EXEMPLE 8

ACIDE 6-(3,4-DIMETHOXYPHENYL)-2-NAPHTOIQUE composé de formule (II) dans laquelle R'₂ = R'₃ = -OCH₃ et R'₄ = -OH

2,6 g (8mmol) de l'ester obtenu à l'exemple 7 sont traités par une solution de soude dans le méthanol (200 ml, 2N). On chauffe à reflux durant 8 heures, évapore, reprend par l'eau, acidifie avec HCl concentré, et filtre. Le solide ainsi obtenu est séché sous vide (sur P₂ O₅). On triture le solide blanc dans le méthanol à reflux. Après refroidissement on filtre et obtient 2,3 g de produit attendu (Rdt: 92%). Point de fusion : 241-243°C.

EXEMPLE 9

ESTER METHYLIQUE DE L'ACIDE 6-[3-(1-ADAMANTYL)-4-METHOXY PHENYL] -2-NAPHTOIQUE composé de formule (II) dans laquelle : R'₃ = -OCH₃, R'₂ = 1-adamantyl et R'₄ = -OCH₃

a) 2-(1-Adamantyl)-4-bromophénol

34,6 g (200 mmol) de p-bromophénol et 30,4 g (200 mmol) de 1-amandantanol sont dissous dans 100 ml de dichlorométhane. On ajoute goutte à goutte 10 ml d'acide sulfurique concentré et agite huit heures à température ambiante. On verse dans l'eau, neutralise par du bicarbonate de sodium, extrait au chlorure de méthylène, sèche et évapore. Après recristallisation dans l'isooctane on obtient 52,8 g (Rdt: 86%) du composé attendu. Point de fusion : 140-141°C.

b) 2-(1-adamantyl)-4-bromoanisole

A une suspension d'hydrure de sodium (80% dans l'huile, 4,32 g, 144 mmol) dans 50 ml de THF, on ajoute goutte à goutte, en maintenant la température à 20°C, 36,8 g (120 mmol) de 2-(1-adamantyl)-4-bromophénol et agite 1 h à température ambiante. On ajoute ensuite 9 ml (144 mmol) d'iodure de méthyle et agite encore 2 h à 20°C. On verse dans l'eau, extrait à l'éther, sèche

et évapore. Le produit est purifié par passage sur une colonne de silice (10 X 30 cm) en éluant avec un mélange d'hexane (90%) et de dichlorométhane (10%). Par évaporation, on obtient 26,2 g d'un solide blanc (Rdt: 68%). Point de fusion : 138-139°C.

c) Ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtoïque

A une suspension de magnésium (1,64 g, 67,5 mAtg) dans 30 ml de THF, on ajoute une solution de 1,4 g (4,5 mmol) de 2-(1-adamantyl)-4-bromoanisole et 0,39 ml de dibromoéthane dans 10 ml de THF. On agite jusqu'à ce que la réaction soit initiée puis ajoute goutte à goutte une solution de 13,1 g (40,8 mmol) de 2-(1-adamantyl)-4-bromoanisole dans 90 ml de THF puis chauffe à reflux pendant 2 h. On refroidit à 20°C et ajoute 6,2 g (45 mmol) de $ZnCl_2$ anhydre. On agite 1 h à 20°C et ajoute 7,95 g (30 mmol) de 6-bromo-2-naphtoate de méthyle, puis 300 g du complexe $NiCl_2/DPPE$. On agite encore 2 h à 20°C, verse dans l'eau, extrait avec CH_2Cl_2 , sèche, évapore. Le produit est isolé par chromatographie sur colonne, en éluant avec un mélange d'heptane (70%) et de dichlorométhane (30%) puis par recristallisation dans l'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 12,2 g du produit attendu (Rdt: 78%). Point de fusion: 222-223°C.

EXEMPLE 10

ACIDE 6-[3-(1-ADAMANTYL)-4-METHOXYPHENYL]-2-NAPHTOÏQUE composé de formule (II) dans laquelle : $R'_1 = -OCH_3$, $R'_2 = 1$ -adamantyl et $R'_3 = -OH$

10,5 g de l'ester obtenu à l'exemple 9 (c) sont traités par une solution de soude dans le méthanol (200 ml 4,2 N). On chauffe à reflux pendant 48 h, évapore les solvants, reprend par l'eau et acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré, filtre le solide et sèche sous vide sur anhydride phosphorique.

Le solide blanc obtenue est recristallisé dans un mélange de THF et d'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 8,2 g (Rdt: 81%) du produit attendu. Point de fusion : 325-327°C.

EXEMPLE 11

ESTER METHYLIQUE DE L'ACIDE 6-[3-(1-ADAMANTYL)-4-TERT-

BUTYLDIMETHYLSILOXYPHENYL]-2-

NAPHTOÏQUE Composé de formule I dans laquelle: $R_1 = R_5 = H$, $R_2 = 1$ -adamantyle, $R_3 = -OSi(CH_2)_2C_3H_7$, et $R_4 = -C(=O)OCH_3$

a) 2-(1-adamantyl)-4-bromo-1-tert-butyl-diméthylsilyloxybenzène.

30,7g de 2-adamantyl-4-bromophénol (100mmol), sont dissous dans du DMF (200ml). On ajoute de la triéthylamine (15,4ml 110 mmol), et de la 4-N,N-diméthylaminopyridine (DMAP, 500mg 4mmol).

A la solution ainsi obtenue, on ajoute goutte à goutte une solution de chlorure de tert-butyl-diméthylsilyle (15,7g, 104 mmol dans du DMF (100ml). On agite à température ambiante pendant 4h, verse dans l'eau, extrait à l'éther, sèche ($MgSO_4$) et évapore. Le résidu est dissous dans l'hexane et purifié par passage sur une colonne de silice (éluant: hexane). On obtient ainsi 36,2g (86%) de 2-adamantyl-4-bromo-1-tert-butyl-diméthylsilyloxybenzène. Point de fusion: 111°C.

b) Ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-tert-butyl-diméthylsilyloxyphényl]-2-naphtoïque.

33,3g (79 mmol) du composé ci-dessus, dissous dans 200ml de THF sont ajoutés lentement à une suspension de magnésium (2,9g, 118Atg) dans 60ml de THF. Une fois l'addition terminée, on chauffe à reflux pendant 2h. On laisse revenir à température ambiante et ajoute 10,8g (79 mmol) de chlorure de zinc anhydre. On agite une heure à température ambiante et ajoute 10,5g (39,5 mmol) de 6-bromo-2-naphtoate de méthyle et 500mg du complexe $NiCl_2/DPPE$. On agite encore 2h à température ambiante, verse dans l'eau, extrait avec CH_2Cl_2 , sèche et évapore. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice [éluant: mélange d'heptane (70%) et d'éther (30%)]. On obtient ainsi 18,5g (90%) d'ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-tert-butyl-diméthylsilyloxyphényl]-2-naphtoïque. Point de fusion: 152-153°C.

EXEMPLE 12

ESTER METHYLIQUE DE L'ACIDE 6-[3-(1-ADAMANTYL)-4-HYDROXYPHENYL]-2-NAPHTHOIQUE

Composé de formule I dans laquelle: $R_1 = R_5 = H$, $R_2 = 1\text{-adamantyle}$, $R_3 = -OH$ et $R_4 = -COOCH_3$.

17.5g (33mmol) de l'ester obtenu à l'exemple 11 sont dissous dans 300ml de THF. On ajoute goutte à goutte 36,6 ml d'une solution molaire de fluorure de tétrabutylammonium dans le THF. On agite 2h à température ambiante, jette dans l'eau, extrait avec CH_2Cl_2 . La phase organique est recueillie, séchée ($MgSO_4$), et les solvants évaporés. Le résidu obtenu est recristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle (70%) et de THF (30%) pour donner l'ester attendu: 11g (81%). Point de fusion: 266°C.

EXEMPLE 13

ACIDE 6-[3-(1-ADAMANTYL)-4-HYDROXYPHENYL]-2-NAPHTHOIQUE Composé de formule I dans laquelle: $R_1 = R_5 = H$, $R_2 = 1\text{-adamantyle}$, $R_3 = OH$ et $R_4 = -COOH$.

5g (12mmol) de l'ester obtenu à l'exemple 12 sont traités par 200ml de soude méthanolique (2N), sous azote, pendant 8h. On évapore les solvants, reprend par l'eau et acidifie à pH1 (HCl concentré). On filtre, lave à l'eau et extrait le produit solide avec de l'éther éthylique. On sèche ($MgSO_4$), et évapore. Le résidu est recristallisé dans l'éther isopropylique. On obtient ainsi 3,8g (79%) de l'acide attendu. Point de fusion: 270-271°C.

EXEMPLE 14

ESTER METHYLIQUE DE L'ACIDE 6-[3-(1-ADAMANTYL)-4-DECYLOXYPHENYL]-2-NAPHTHOIQUE Composé de formule I dans laquelle: $R_1 = R_5 = H$, $R_2 = 1\text{-adamantyle}$, $R_3 = -OC_{10}H_{21}$, $R_4 = -CO_2CH_3$.

a) 2-(1-adamantyl)-4-bromo-1-décyloxybenzène.

A une suspension d'hydrure de sodium (80% dans l'huile, 3,2g 104mmol) dans 100ml de THF, on ajoute goutte à goutte une solution de 2-(1-adamantyl)-4-bromophénol (29g, 95 mmol) dans 200ml de THF. On agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux puis ajoute 27,8g (23ml, 104mmol) de 1-iododécane et 100ml de DMF. On agite 12h à température ambiante, verse dans l'eau, extrait à l'éther, sèche et évapore les sol-

vants. Le résidu obtenu est purifié par passage sur colonne de silice (éluant: heptane). On obtient ainsi 40,7g (96%) de 2-(1-adamantyl)-4-bromo-1-décyloxybenzène. Point de fusion: 69-70°C.

b) Ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-décyloxyphényl]-2-naphtoïque.

De manière analogue à l'exemple 9c. à partir de 17,9g (40mmol) du dérivé bromé obtenu ci-dessus, et de 5,3g de 6-bromo-2-naphtoate de méthyle, on obtient 7,4g (67%) de l'ester attendu. Point de fusion: 113-114°C.

EXEMPLE 15

ACIDE 6-[3-(1-ADAMANTYL)-4-DECYLOXYPHENYL]-2-NAPHTHOIQUE Composé de formule I dans laquelle: $R_1 = R_5 = H$, $R_2 = 1\text{-adamantyle}$, $R_3 = -OC_{10}H_{21}$, et $R_4 = -COOH$.

6,3g (11mmol) de l'ester obtenu à l'exemple 14 dissous dans 200ml de THF sont traités à reflux par 200ml de soude méthanolique 2M, pendant 4h. On évapore les solvants, reprend par l'eau, acidifie à pH=1 (HCl concentré), filtre, lave à l'eau et extrait le solide à l'éther. On sèche et évapore. Le résidu ainsi obtenue est traité par 700ml d'acétate d'éthyle, au reflux. Par refroidissement, on obtient 5,9g (97%) de l'acide attendu. Point de fusion: 214-215°C.

EXEMPLE 16

ESTER METHYLIQUE DE L'ACIDE 6-[3-(1-ADAMANTYL)-4-HEXYLOXYPHENYL]-2-NAPHTHOIQUE Composé de formule I dans laquelle: $R_1 = R_5 = H$, $R_2 = 1\text{-adamantyle}$, $R_3 = -OC_6H_{13}$, et $R_4 = -COOCH_3$.

5,3g (13mmol) de l'ester obtenu à l'exemple 12 sont dissous dans 100ml de DMF et ajoutés à une suspension de NaH (80% dans l'huile; 0,46g; 15,4mmol) dans le DMF (50ml). On agite à température ambiante jusqu'à ce que le dégagement gazeux soit terminé puis ajoute du 1-iodohexane (3,26g; 2,3ml; 15,4mmol). On agite 4h à température ambiante, verse dans l'eau, extrait à l'éther, sèche et évapore. Le résidu est purifié par passage sur colonne de silice [éluant: mélange de dichlorométhane (50%) et d'hexane (50%)] puis recristallisé dans l'isooctane pour donner 5,5g (87%) de produit pur attendu. Point de fusion: 129-130°C.

EXEMPLE 17

ACIDE 6-[3-(1-ADAMANTYL)-4-HEXYLOXYPHENYL] -2-NAPHTOIQUE Composé de formule I dans laquelle: $R_4 = R_5 = H$, $R_2 = 1$ -adamantyle, $R_3 = -OC_6H_5$, et $R_1 = -COOH$

De manière analogue à l'exemple 15, à partir de 4,2g (8,4mmol) d'ester obtenu à l'exemple 16, on obtient 3,8g (95%) d'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hexyloxyphényl]-2-naphtoïque. Point de fusion: 260-261°C.

EXEMPLE 18

ESTER METHYLIQUE DE L'ACIDE 6-[3-(1-ADAMANTYL)-4-METHOXY PHENYL]4-ACETOXY-1-METHYL-2-NAPHTOIQUE Composé de formule I dans laquelle: $R_4 = -CH_3$, $R_5 = -OCOCH_3$, $R_2 = 1$ -adamantyle, $R_3 = -OCH_3$, et $R_1 = -CO_2CH_3$

47,6g (148mmol) de 2-(1-adamantyl)-4-bromoanisole et 13,9g (6,3ml, 74mmol) de dibromoéthane, dissous dans 1 litre de THF sont ajoutés lentement à une suspension de magnésium (5,4g, 222mmol) dans le THF (100ml). On porte au reflux le mélange pendant 2h, ajoute du chlorure de zinc (20,2g, 148mmol), agite pendant 1h et ajoute successivement 24,9g (74mmol) de 4-acétoxy-6-bromo-1-méthyl-2-naphtoate de méthyle et 500mg de complexe $NiCl_2/DPPE$. On agite 8h à température ambiante, verse dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. On extrait avec CH_2Cl_2 , sèche et évapore les solvants. Le résidu obtenu est purifié par passage sur une colonne de silice (éluant: mélange hexane (40%) et CH_2Cl_2 (60%)). Le produit obtenu est recristallisé dans l'éther isopropylique. On obtient ainsi 23,5g (64%) de l'ester attendu. Point de fusion: 201-202°C.

EXEMPLE 19

ACIDE 6-[3-(1-ADAMANTYL)-4-METHOXYPHENYL] -4-HYDROXY-1-METHYL-2-NAPHTOIQUE Composé de formule I dans laquelle: $R_4 = -CH_3$, $R_5 = OH$, $R_2 = 1$ -adamantyle, $R_3 = -OCH_3$, et $R_1 = -COOH$

23g (46mmol) d'ester obtenu à l'exemple 18 sont traités à reflux pendant 12h par 300ml de soude méthanolique (2N). On évapore les solvants, reprend par l'eau et acidifie à pH 1 (HCl

concentré). Le solide est filtré, lavé à l'eau, puis dissout dans l'éther éthylique. On sèche ($Mg SO_4$), et évapore. Le résidu obtenu est recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour donner 18,7g (92%) de l'acide attendu. Point de fusion: 281-283°C.

EXEMPLE 20

ESTER METHYLIQUE DE L'ACIDE 6-[3-(1-ADAMANTYL)-4-METHOXYPHENYL]-4-HYDROXY-1-METHYL-2-NAPHTOIQUE Composé de formule I dans laquelle: $R_4 = -CH_3$, $R_5 = OH$, $R_2 = 1$ -adamantyle, $R_3 = -OCH_3$, et $R_1 = -COOCH_3$

17g (38mmol) de l'acide obtenu à l'exemple 19 sont traités pendant 12h à reflux par du méthanol (200ml), contenant 2ml d'acide sulfurique. On évapore les solvants, reprend par l'eau, extrait à l'éther, sèche et évapore. Le résidu est purifié par passage sur colonne de silice avec comme éluant un mélange éther (90%)/THF (10%). On recristallise dans l'acétate d'éthyle pour obtenir l'ester attendu pur: 15g (86%). Point de fusion: 272-274°C.

EXEMPLE 21

ESTER METHYLIQUE DE L'ACIDE 6-[3-(1-ADAMANTYL)-4-METHOXYPHENYL] -1-METHYL-2-NAPHTOIQUE Composé de formule I dans laquelle: $R_4 = -CH_3$, $R_5 = H$, $R_2 = 1$ -adamantyle, $R_3 = -OCH_3$, et $R_1 = -COOCH_3$

a) 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-4-diméthylaminothiocarbonyloxy-1-méthyl-2-naphtoate de méthyle.

4,56g d'ester obtenu à l'exemple 20, dissous dans le THF (100ml) sont ajoutés goutte à goutte à une suspension d'hydruure de sodium (80% dans l'huile: 360mg; 12mmol) dans le DMF (50ml). On agite 1h à température ambiante, puis 1h à 40°C. On ajoute ensuite 1,75g (14mmol) de chlorure de diméthylthio carbamoyle, et agite à température ambiante durant 2h, puis à 40°C durant 2h. On verse dans l'eau, extrait à l'éther, sèche, et évapore les solvants. Le produit est purifié par passage sur colonne de silice (éluant: CH_2Cl_2). On obtient ainsi 4g (74%) de l'intermédiaire attendu. Point de fusion: 137-138°C.

b) 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-4-diméthyl-carbonylthio-1-méthyl-2-naphtoate de méthyle.

3.8g (7mmol) de l'ester obtenu ci-dessus sont chauffés sous azote à 260°C durant 0.5h. Le résidu est repris par du chlorure de méthylène et purifié par passage sur colonne de silice (éluant: CH₂Cl₂). La gomme obtenue est reprise par de l'éther isopropylique. On obtient 3.3g (87%) de l'intermédiaire désiré. Point de fusion: 201-202°C.

c) Ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-1-méthyl-2-naphtoïque.

L'intermédiaire ci-dessus (11g, 20mmol) est dissout dans 500ml d'éthanol. On ajoute 20g de Nickel de Raney et chauffe à reflux pendant 4h. On ajoute encore 20g de Nickel et chauffe encore 1h. On refroidit, concentre et reprend par CH₂Cl₂ (1 litre). On filtre le précipité, recueille le filtrat, sèche et évapore. Le produit est purifié par passage sur colonne de silice (éluant: CH₂Cl₂), et recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle (90%) et de THF (10%). On obtient ainsi 8g (90%) d'ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-1-méthyl-2-naphtoïque. Point de fusion: 238-239°C.

EXEMPLE 22

ACIDE 6-[3-(1-ADAMANTYL)-4-METHOXYPHENYL]-1-METHYL-2-NAPHTOIQUE: Composé de formule I dans laquelle: R₄ = -CH₃, R₅ = H, R₂ = 1-adamantyle, R₃ = -OCH₃ et R₁ = -COOH

6.8g (15.4mmol) d'ester obtenu à l'exemple 21-(c) sont traités comme à l'exemple 10 pour donner 5.8g (88%) de l'acide correspondant. Point de fusion: 300-302°C.

EXEMPLE 23

6-[3-(1-ADAMANTYL)-4-METHOXYPHENYL]-2-NAPHTALENE METHANOL Composé de formule I dans laquelle: R₄ = R₅ = H, R₂ = 1-adamantyle, R₃ = -OCH₃ et R₁ = -CH₂OH

1.3g (3mmol) d'ester obtenu à l'exemple 9 dissous dans le THF (5ml), sont traités par 171mg (4.5mmol) de LiAlH₄. On chauffe à reflux, refroidit, traite par une solution aqueuse saturée de tartrate double de sodium et potassium. On filtre, évapore

à sec, et recristallise le résidu dans le cyclohexane. On obtient 1.0g (83%) de 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtalène méthanol. Point de fusion: 163-164°C.

EXEMPLE 24

ETHYLAMIDE DE L'ACIDE 6-[3-(1-ADAMANTYL)-4-METHOXYPHENYL]-2-NAPHTOIQUE Composé de formule I dans laquelle: R₄ = R₅ = H, R₂ = 1-adamantyle, R₃ = -OCH₃ et R₁ = -CONCH₂H₅

a) Chlorure de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxy phényl]-2-naphtoïque.

4.75g (1.15mmol) de l'acide obtenu à l'exemple 10 dans 200ml de dichlorométhane sont traités par 2.08g (2.3ml; 1.15mmol) de dicyclohexamine. On agite à température ambiante jusqu'à dissolution. On évapore les solvants, reprend par de l'éther et filtre le solide ainsi formé (6.8g). On reprend alors dans le chlorure de méthylène (50ml) et ajoute 1.37g (0.84ml, 1.15mmol) de chlorure de thionyle. On filtre le sel formé recueille le filtrat, évapore et sèche. On obtient ainsi un solide (3.9g) qui est utilisé tel quel pour l'étape suivante.

b) Ethylamide de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxy phényl]-2-naphtoïque.

1.3g (3mmol) du chlorure d'acide sont dissous dans 20ml de THF. On ajoute 405mg (600ml 9mmol) d'éthylamine et agite 2h à température ambiante. On verse dans l'eau, extrait (CH₂Cl₂) sèche et évapore. Le résidu est recristallisé dans l'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 1.1g (85%) d'amide. Point de fusion: 220-221°C.

EXEMPLE 25

MORPHOLIDE DE L'ACIDE 6-[3-(1-ADAMANTYL)-4-METHOXYPHENYL]-2-NAPHTOIQUE

De manière analogue à l'exemple 24, à partir de 1.3g de chlorure d'acide et de 780mg (780ml; 9mmol) de morpholine, on obtient 1.3g (91%) du morpholide. Point de fusion: 212-213°C.

EXEMPLE 26

ESTER METHYLIQUE DE L'ACIDE 6-[3-TERT-BUTYL-4-METHOXYPHENYL]-2-NAPHTOIQUE

composé de formule II dans laquelle: R'_2 = tert-butyle, R'_1 = R'_3 = $-OCH_3$

a) 4-bromo-2-tertbutylanisole.

On ajoute en une fois 3.01g (22.6mmol) de chlorure d'aluminium à un mélange de 63,5g - (339mmol) de p-bromoanisole et 31,4g (339mmol) de chlorure de tert-butyle. On agite à température ambiante jusqu'à ce que le dégagement gazeux ait cessé (environ 15 minutes), puis à 80°C pendant 15mn. Le mélange est versé dans la glace, ajoute 300ml d'eau et extrait à l'éther.

La phase organique est séchée ($MgSO_4$), les solvants évaporés et le résidu purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant: mélange chlorure de méthylène (10%) et d'hexane (90%)). On obtient, après évaporation des solvants le 4-bromo-2-tert-butylanisole, sous la forme d'une huile incolore que cristallise à froid: 31,9g (39%).

b) Ester méthylique de l'acide 6-[3-tert-butyl-4-méthoxyphényl]-2-naphtoïque.

On ajoute lentement, goutte à goutte une solution de 18,8g (77mmol) de 4-bromo-2-tert-butylanisole à 2,26g (93mmol) de magnésium en tournures et un cristal d'iode. On chauffe jusqu'à ce que le GRIGNARD commence à se former, puis verse le reste de la solution contenant le dérivé bromé de manière à entretenir un reflux régulier. Une fois l'addition terminée, on chauffe à 40°C pendant 30 minutes, dilue par 200ml de THF, et refroidit à température ambiante. On ajoute alors 12,7g (93mmol) de chlorure de zinc sec en solution dans 20ml de THF. On agite pendant 30 minutes à température ambiante puis ajoute successivement 12,1g (46mmol) de 6-bromo-2-naphtoate de méthyle et 300mg de complexe $NiCl_2/DPPE$.

Le mélange est agité pendant 10h à température ambiante, on ajoute ensuite 300ml d'eau, le THF est évaporé, puis on extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est séchée ($MgSO_4$), filtrée, évaporée et purifiée par passage sur une colonne de silice (éluant: mélange de dichlorométhane 50% et d'hexane 50%). Après évaporation des solvants, le résidu obtenu est recristallisé dans l'hexane, pour donner l'ester attendu: 11,5g (72%). Point de fusion: 160°C.

EXEMPLE 27

ACIDE 6-(3-TERT-BUTYL-4-METHOXYPHENYL)-2-NAPHTOIQUE. Composé de formule II dans laquelle: R'_2 = tert-butyle, R'_1 = $-OCH_3$ et R'_3 = $-OH$

5 De manière analogue à l'exemple 15. à partir de 7,0g (20mmol) d'ester obtenu à l'exemple 26, on obtient 6,0g (90%) de l'acide attendu. Point de fusion: 268°C.

10 EXEMPLE 28

ESTER METHYLIQUE DE L'ACIDE 6-[3-(1,1-DIMETHYLDECYL)-4-METHOXYPHENYL]-2-NAPHTOIQUE

15 Composé de formule I dans laquelle: R_4 = R_5 = H, R_2 = $-C(CH_3)_2C_8H_{17}$, R_3 = $-OCH_3$ et R_1 = $-COOCH_3$

20 Une solution de 16g (45mmol) 2-(1,1-diméthyldécyl)-4-bromo anisole dans 60ml de THF est additionnée goutte à goutte à 1,3g (54mmol) de magnésium et un cristal d'iode. On chauffe légèrement en début d'addition jusqu'à ce que la réaction de formation du GRIGNARD soit initiée, puis le reste de la solution contenant le dérivé bromé est ajouté de manière à entretenir un reflux régulier. Une fois l'addition terminée, on agite 30 minutes à 50°C puis refroidit à température ambiante. On ajoute 7,4g (54mmol) de chlorure de zinc en solution dans 50ml de THF. On agite 30 minutes à température ambiante puis ajoute 6,6g - (25mmol) de 6-bromo-2-naphtoate de méthyle puis 175 mg de complexe $NiCl_2/DPPE$. On agite 3h à température ambiante, ajoute 250ml d'eau et évapore le THF sous pression réduite. On extrait au dichlorométhane, sèche et évapore le solvant. Le résidu est purifié par passage sur une colonne de silice (éluant : mélange de dichlorométhane - (60%) et d'hexane (40%)). Par évaporation, on obtient un solide qui est recristallisé deux fois dans l'hexane pour donner l'ester méthylique de l'acide 6-[3-(1,1-diméthyldécyl)-4-méthoxy phényl] -2-naphtoïque : 7,05g (61%). Point de fusion : 92°C.

45 EXEMPLE 29

ACIDE 6-[3-(1,1-DIMETHYLDECYL)-4-METHOXYPHENYL] -2-NAPHTOIQUE Composé de formule I dans laquelle : R_4 = R_5 = H, R_2 = $-C(CH_3)_2C_8H_{17}$, R_3 = $-OCH_3$ et R_1 = $-COOH$

De manière analogue à l'exemple 15, à partir de 3,6g de l'ester obtenu à l'exemple 28, on obtient 3g (87%) d'acide 6-[3-(1,1-diméthyl-décyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtoïque. Point de fusion: 180°C.

5

EXEMPLES DE COMPOSITIONS
PAR VOIE TOPIQUE

- 1) Crème grasse où le principe actif est en suspension
- | | |
|---|----------|
| - Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtoïque | 0,001 g |
| - Combinaison d'émulsifiants E/H non ioniques et de corps gras d'origine minérale vendue par la Société Goldschmidt sous le nom de Protegin X | 25,00 g |
| - Huile de vaseline | 10,00 g |
| - Conservateurs q.s | |
| - Eau | 100,00 g |
| QSP | |

25

Dans cet exemple, le composé actif peut être remplacé par la même quantité de l'acide 6 [3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl] 1-méthyl-2-naphtoïque.

30

- 2) Crème pour la peau
- Crème fluide où le principe actif est en suspension
- | | |
|--|--------|
| - Ester méthylique de l'acide 6-(4-t-butyl phényl)-2-naphtoïque | 0,02 g |
| - Stéarate de sorbitane polyoxyéthyléné à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu par la Société Atlas sous le nom de Tween 60 | 5,00 g |

45

50

55

- Monostéarate de sorbitane vendu par la
Société Atlas sous le nom de Span 60 2,00 g
- Alcool cétylique 5,00 g
- Triglycérides des acides caprique et
caprylique vendus par la Société Dynamit Nobel
sous le nom Miglyol 812 10,00 g
- Conservateurs q.s
- Eau QSP 100,00 g

3) Gel pour la peau ou le cuir chevelu
où le principe actif est en suspension

- Ester méthylique de l'acide 6-(4-t-butyl phényl)
-2-naphtoïque 0,10 g
- Ethanol 20,00 g
- Hydroxypropylcellulose vendue par la
Société Hercules sous le nom de Klucel HF 2,00 g
- Conservateurs q.s
- Eau QSP 100,00 g

4) Lotion pour la peau

- acide 6- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]
1-méthyl-2-naphtoïque..... 0,1g
- Polyéthylèneglycol 400.....70,0g
- éthanol.....29,9g

Dans cet exemple, le composé actif peut être
remplacé par la même quantité de l'acide 6-[3-(1-
adamantyl)-4 methoxyphenyl] -2 naphtoïque.

40

45

50

55

16

5) Onguent

- Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4 méthoxyphényl]-2
naphtoïque 0,001 g
 - Lanoline 50 g
 - Vaseline q.s.p.100 g
- PAR VOIE ORALE

6) Gelule de 0,30 g

- Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphényl]-
-2-naphtoïque 0,003 g
- Amidon de maïs 0,060 g
- Lactose QSP 0,300 g

La poudre obtenue est conditionnée dans une
gelule dont la paroi est composée de gélatine, de 20
TiO₂ et d'un conservateur.

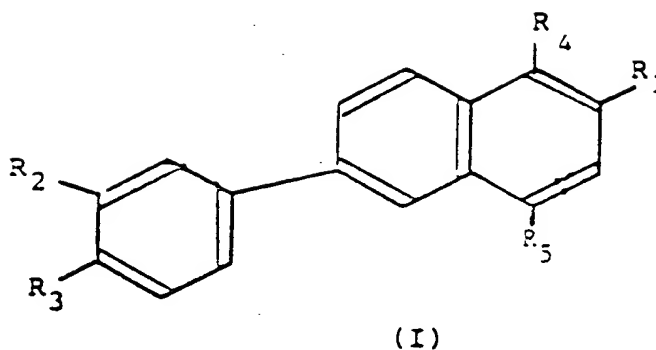
7) Capsule de 0,4g contenant une suspension

- éthylamide de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-
méthoxyphényl]-2-naphtoïque..... 0,005g
- glycérine..... 0,200g
- saccharose..... 0,050g
- polyéthylène glycol 400..... 0,050g
- eau purifiée qsp..... 0,400g

Cette suspension est conditionnée dans une
capsule composée de gélatine, glycérine, dioxyde
de titane et eau.

Revendications

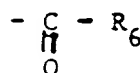
1. Composés benzonaphtaléniques caractérisés par
le fait qu'ils répondent à la formule générale sui-
vante :



dans laquelle :

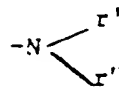
-R₁ représente:

(i)



ou (ii) -CH₂OH

R₆ représente un radical



ou un radical -OR₇, R₇ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical monohydroxyalkyle, ou un radical polyhydroxyalkyle, r' et r'' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé ou de sucre aminé ou encore pris ensemble formant un hétérocycle,

-R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, ramifié ou non, ayant de 1 à 15 atomes de carbone, un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical cycloaliphatique,

-R₃ représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle, ramifié ou non, ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical alkoxy ayant de 1 à 10 atomes de carbone, un radical cycloaliphatique substitué ou non, un radical thio-cycloaliphatique ou un radical de formule -O-Si(CH₃)₂-R₈, R₈ représentant un radical alkyle inférieur

linéaire ou ramifié,

-R₄ et R₅, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical hydroxyle ou un radical acyloxy inférieur, les sels desdits dérivés benzonaphtaléniques de formule (I).

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical alkyle est pris dans le groupe constitué par un radical méthyle, éthyle, isopropyle, butyle et tertiobutyle.

3. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical alkoxy est un radical ayant de 1 à 10 atomes de carbone et est pris dans le groupe constitué par un radical méthoxy, éthoxy, isopropoxy, hexyloxy et décylloxy.

4. Composés selon la revendication 1 caractérisés par le fait que le radical acyloxy inférieur est un radical ayant de 1 à 4 atomes de carbone et est

pris dans le groupe constitué par un radical acétyloxy et propionyloxy.

5. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical monohydroxyalkyle inférieur est un radical ayant 2 ou 3 atomes de carbone et est pris dans le groupe constitué par un radical hydroxy-2-éthyle et hydroxy-2-propyle.

6. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical polyhydroxyalkyle est un radical ayant de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles et est pris dans le groupe constitué par un radical dihydroxy-2,3-propyle, dihydroxy-1,3-propyle, ou un reste du pentaérythritol.

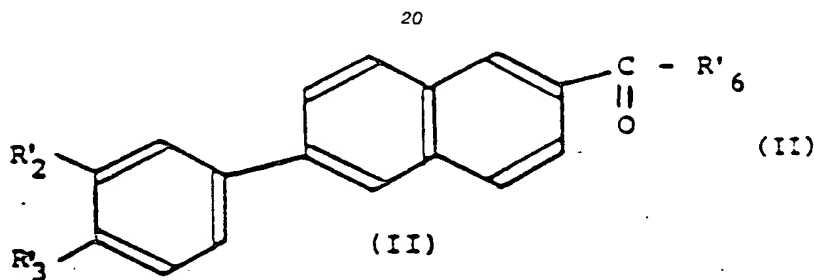
7. Composés selon la revendication 1, caractérisés

par le fait que le radical cycloaliphatique est un radical mono ou polycyclique et est pris dans le groupe constitué par le radical méthyl-1-cyclohexyle et le radical 1-adamantyle.

8. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical thiocycloaliphatique est le radical 1-adamantylthio.

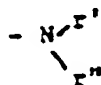
9. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que les radicaux r' et r'' , pris ensemble forment un hétérocycle pris dans le groupe constitué par un radical pipéridino, pipérazino, morpholino ou pyrrolidino.

10. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 caractérisés par le fait qu'ils correspondent à la formule générale suivante :



dans laquelle :

R'_6 représente un radical



ou un radical $-OR'_6$,

r' et r'' , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ou pris ensemble forment un radical morpholino, R'_6 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

R'_6 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical alkoxy ou un radical 1-adamantyle,

et R'_6 représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle, un radical alkoxy, ou un radical 1-adamantylthio.

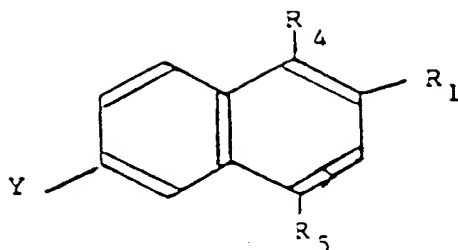
11. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés par le fait qu'ils sont pris dans le groupe constitué par

-l'acide 6-(3-méthylphényl)-2-naphtoïque et son ester méthylique,

-l'acide 6-(4-tertiobutyl phényl)-2-naphtoïque et son ester méthylique,

-l'acide 6-(3-tertiobutyl phényl)-2-naphtoïque et son ester méthylique,

-l'acide 6-(3,4-diméthoxy phényl)-2-naphtoïque et son ester méthylique,



(IV)

dans lesquelles :

R₁ à R₅ ont les mêmes significations qu'à la revendication 1 et X et Y représentent Cl, Br, F ou I.

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé par le fait que la réaction de couplage est effectuée entre -20 et + 30°C.

14. Médicament caractérisé par le fait qu'il est un composé actif de formule (I) et/ou un de ses sels selon l'une quelconque des revendications 1 à 11.

15. Composition pharmaceutique caractérisée par le fait qu'elle contient dans un véhicule approprié pour une administration par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire, au moins un composé actif de formule (I) et/ou un de ses sels selon l'une quelconque des revendications 1 à 11.

16. Composition selon la revendication 15 caractérisée par le fait qu'elle contient de 0,0005 à environ 5 % en poids du composé actif.

17. Composition selon la revendication 15, caractérisée par le fait qu'elle est administrée à une dose journalière de 2 µg/Kg à 2 mg/kg de poids corporel.

18. Utilisation du médicament selon la revendication 14 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement des affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires ainsi qu'ophtalmologiques.

19 Composition cosmétique pour l'hygiène corporelle et capillaire, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un véhicule cosmétique approprié au moins un composé actif de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 11.

20. Composition cosmétique selon la revendication 19 caractérisée par le fait qu'elle contient le composé actif de formule (I) à une concentration comprise entre 0,0005 et 2 %, et de préférence entre 0,01 et 1% en poids.

9/40 -L'acide 6-[p-(1-adamantylthio)phényl] -2-naphtoïque et son ester méthylique.

-L'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl] -2-naphtoïque et son ester méthylique.

-L'Ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-tert-butylidiméthylsilyloxyphényl]-2-naphtoïque

-L'Ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl] -2-naphtoïque

-L'Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl] -2-naphtoïque

-L'Ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-bromo-1-décyloxyphényl] -2-naphtoïque

-L'Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-décyloxyphényl] -2-naphtoïque

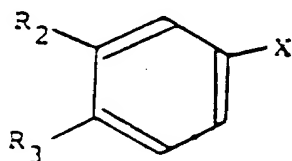
-L'Ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hexyloxyphényl] -2-naphtoïque

-L'Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hexyloxyphényl] -2-naphtoïque

-L'Ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl] 4-acétoxy-1-méthyl-2-naphtoïque

-L'Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl] -4-hydroxy-1-méthyl-2-naphtoïque

-L'Ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl] -4-hydroxy-1-méthyl-2-naphtoïque



(III)

avec un composé halogéné du naphtalène, de formule (IV) suivante :

-L'Ester méthylique de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl] -1-méthyl-2-naphtoïque

-L'Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl] -1-méthyl-2-naphtoïque

-Le 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtalène méthanol

-L'Ethylamide de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl] -2-naphtoïque

-Le Morpholide de l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl] -2-naphtoïque

-L'Ester méthylique de l'acide 6-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-naphtoïque

-L'Acide 6-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-naphtoïque

-L'Ester méthylique de l'acide 6-[3-(1,1-diméthyl-décy)-4-méthoxyphényl]-2-naphtoïque, et

-L'Acide 6-[3-(1,1-diméthyl-décy)-4-méthoxyphényl] -2-naphtoïque

12. Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé par le fait qu'il consiste à faire réagir par couplage, en milieu solvant anhydre et en présence, comme catalyseur de réaction, d'un métal de transition ou de l'un de ses complexes, le magnésien, le lithien ou le zincique d'un composé de la formule III suivante :



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 86 40 0785

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Categorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 4)
A	US-A-4 454 341 (DAWSON et al.) * Revendications 1-8 * -----	1, 14	C 07 C 63/36 C 07 C 65/24 C 07 C 65/26 C 07 C 69/76 C 07 C 153/11 C 07 F 7/18 C 07 C 43/23 C 07 C 103/76 C 07 D 295/18
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 4)
			C 07 C 63/00 C 07 C 65/00
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 15-07-1986	Examineur KLAG M. J.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO.**

FR 8811706
FA 415243

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 30/05/89
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0199636	29-10-86	LU-A- 85849 JP-A- 61251632 US-A- 4717720	05-11-86 08-11-86 05-01-88
US-A- 3883603	13-05-75	Aucun	

**INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE**

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FR 8811706
FA 415243

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 18, no. 7, juillet 1975, pages 713-721, Washington, D.C., US; K.AIGAMI et al.: "Biologically active polycycloalkanes. 1. Antiviral adamantane derivatives" * En entier * ---	1,8
A	EP-A-0 199 636 (CIRD) * Revendications; exemples 5,9 * ---	1,8
A	US-A-3 883 603 (YOSHIKI INAMUTU) * En entier * -----	1,8
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4) C 07 C 43/00 C 07 C 37/00 C 07 C 63/00 C 07 C 39/00
Date d'achèvement de la recherche 16-05-1989		Examineur HENRY J.C.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		